

COMMENT J'EXPLORE ...

la rupture prématurée des membranes fœtales par l'examen ultrastructural de la peau

T. HERMANN-S-LÉ (1), G.E. PIÉRARD (2)

RÉSUMÉ : L'étiologie des récides de rupture prématurée des membranes fœtales (RPMF) est multiple. Des biopsies cutanées ont été réalisées chez des patientes présentant des RPMF à répétition et d'origine inconnue, à la recherche de l'expression d'une pathologie possible du tissu conjonctif. Dans une majorité des cas, des anomalies ultrastructurales ont été retrouvées dans le derme au niveau des faisceaux et des fibrilles de collagène, ainsi que dans les fibres élastiques. En conclusion, certaines formes récidivantes de RPMF font probablement partie d'une affection généralisée du tissu conjonctif dont l'altération génétique de base reste à explorer.

MOTS-CLÉS : *Rupture prématurée des membranes fœtales - Collagène - Fibre élastique - Dendrocyte*

L'accouchement est prématuré quand il survient entre la 22^{ème} et la 34^{ème} semaines d'aménorrhée. Il constitue une des principales causes de morbidité et de mortalité périnatale. Près de 60% de la mortalité néonatale survient en effet chez les enfants nés avant la 30^{ème} semaine de grossesse. Il apparaît que 60% environ des accouchements prématurés sont spontanés. Ils sont précédés de signes précurseurs, dont la prise en charge dépend du niveau de risque et de l'étiologie.

La rupture prématurée des membranes fœtales (RPMF) survient, par définition, avant le début du travail. Elle est dite avant terme quand elle se déclenche avant la 37^{ème} semaine de gestation (1). Les causes sont multiples, et peuvent correspondre, entre autres, à une béance cervico-isthmique, à un délai court entre des grossesses successives, à une grossesse multiple souvent après fécondation *in vitro*, à une infection gynécologique, au tabagisme, ou à des conditions socio-économiques défavorables (2-5). Chez certaines patientes, l'étiologie des accouchements prématurés n'apparaît cependant pas de manière évidente. La RPMF entraîne d'importantes complications obstétricales (fausse-couche, prématurité et infection du fœtus...), et le risque de récurrence est accru de près de 20 fois (6). Par conséquent, il est important de préciser les étiologies et les facteurs de risque afin de prévenir, si possible, une autre RPMF.

Le placenta humain est formé de 5 couches, dont une épaisse couche de tissu conjonctif com-

How I EXPLORE...

THE PRETERM PREMATURE RUPTURE OF FETAL MEMBRANES

BY THE ULTRASTRUCTURAL EXAMINATION OF THE SKIN

SUMMARY : The etiology of recurrent preterm premature rupture of fetal membranes (PPROM) is varied. Skin biopsies were performed in women who presented recurrent PPRM of unknown origin, searching for a possible general expression of a connective tissue disorder. In the majority of cases, ultrastructural abnormalities were found in collagen bundles and fibrils, as well as in elastic fibers. In conclusion, some types of recurrent PPRM are probably the expression of a generalized connective tissue disorder. The genetic alteration remains to be explored.

KEYWORDS : *PPROM - Collagen - Elastic fiber - Dendrocyte*

posé principalement de collagène I et III. Il a été montré que des RPMF sont associées à une réduction quantitative de collagène (7), résultant d'une perturbation de son métabolisme (8). En particulier, des maladies du tissu conjonctif entraînent une fragilité des membranes fœtales, et, par conséquent, une augmentation du risque de RPMF (9). Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) constitue un groupe de maladies héréditaires du tissu conjonctif, principalement caractérisées par une hyperlaxité cutanée, une hypermobilité articulaire et une fragilité des tissus (10, 11), et les patientes atteintes de ce syndrome, peuvent présenter des complications au cours de leur grossesse (12-14). Basée sur cette constatation et d'autres cas isolés de complications obstétricales dans le SED, une étude a été entreprise, reposant sur l'examen cutané des patientes présentant des accouchements prématurés sans étiologie évidente (15).

MÉTHODES

Une biopsie cutanée a été réalisée sous anesthésie locale. Une partie a été fixée au formol neutralisé à 10% pour des examens histologique et immunohistochimique des dendrocytes dermiques marqués par l'anticorps anti-Facteur XIIIa. L'autre portion de la biopsie a été fixée par la glutaraldéhyde à 4% pour un examen ultrastructural selon des modalités précisées antérieurement (15, 16).

L'étude initiale a porté sur 108 femmes, dont 42, âgées entre 21 et 41 ans, présentaient des fausses couches spontanées à répétition survenant au-delà de la 16^{ème} semaine d'aménorrhée (15). Nous avons par la suite continué à exami-

(1) Maître de Conférence, Consultant Expert Clinique,
(2) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, Liège.

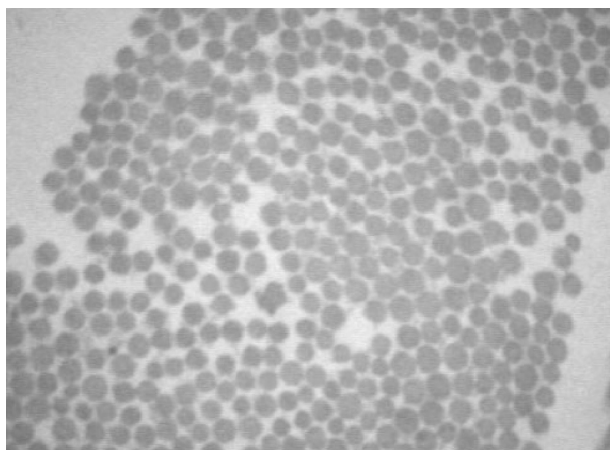


Figure 1. Fibrilles de collagène de diamètre variable et au contour parfois dentelé avec des espaces interfibrillaires irréguliers (10.000 x).

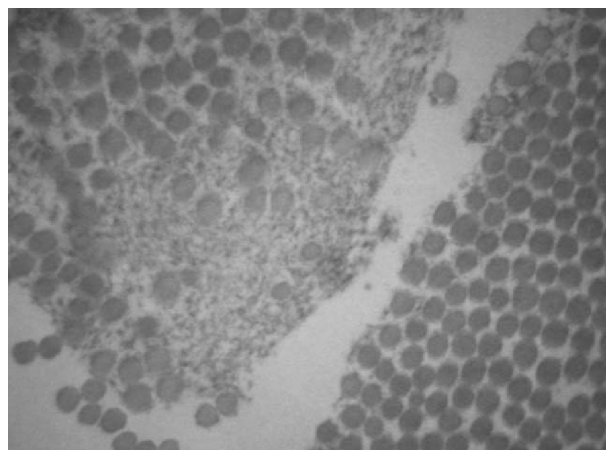


Figure 2. Important dépôt granulo-filamenteux entre les fibrilles de collagène (12.930 x).

ner des prélèvements cutanés chez des femmes présentant des fausses couches tardives.

RÉSULTATS

Un grand nombre (85%) de femmes présentant des fausses couches à répétition, n'ont pas de signes cliniques typiques du SED. Néanmoins, nous avons retrouvé chez 78% de ces parturientes des altérations microscopiques du tissu conjonctif dermique.

En microscopie optique, les faisceaux de collagène apparaissaient minces, séparés les uns des autres, et avec peu d'interconnexions. La distribution des fibres élastiques était souvent anarchique, avec des fibres de diamètre irrégulier. Des dépôts de protéoglycanes acides étaient occasionnellement observés dans le derme réticulaire. Les dendrocytes dermiques marqués par l'anticorps anti-Facteur XIIIa, étaient fréquemment diminués en nombre et en taille, avec de rares dendrites.

A l'examen ultrastructural, les faisceaux de collagène apparaissaient formés par des fibrilles de diamètre variable, parfois aux contours irréguliers (Fig. 1). Les espaces interfibrillaires irréguliers contenaient fréquemment des dépôts de matériel granulo-filamenteux (Fig. 2). Les fibres élastiques présentaient parfois un contour déchiqueté. L'ensemble de ces aspects était anormal et ressemblait à ce qui est habituellement retrouvé dans certains types de SED.

CONCLUSIONS

Les pathologies génétiques du tissu conjonctif, telles que le SED, peuvent être associées à des complications obstétricales et du péri-par-

tum (12-18). Les RPF sont en effet observées chez 21% des femmes atteintes de SED, et cette prévalence est plus élevée quand le fœtus est lui-même atteint (14). Cependant, un grand nombre de femmes, ayant présenté des RPF à répétition, et chez qui des anomalies du tissu conjonctif dermique ont été détectées, ne présentent pas de signes cliniques évidents de SED.

Des anomalies de la structure du tissu conjonctif peuvent expliquer la faiblesse tissulaire, et par conséquent, une RPF. La biopsie cutanée est peu traumatisante pour les patientes, alors qu'elle peut apporter une réponse éventuelle à la recherche étiologique de RPF et de fausses couches à répétition sans cause évidente. La peau peut donc, en ces circonstances, parler aux obstétriciens et leur déceler une pathologie restant muette au plan clinique jusqu'au déclenchement d'une ou de plusieurs RPF successives.

BIBLIOGRAPHIE

1. American college of obstetricians and gynecologists. Premature rupture of membranes. ACOG Technical Bulletin 115, Washington DC, 1988.
2. Polzin WJ, Brady K.— The etiology of premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol*, 1998, **41**, 810-816.
3. Lee T, Silver H.— Etiology and epidemiology of preterm rupture of the membranes. *Clin Perinatol*, 2001, **28**, 721-734.
4. Fergusson SE, Smith GN, Salenicks ME, et al.— Preterm premature rupture of membranes Nutritional and socioeconomic factors. *Obstet Gynecol*, 2002, **100**, 1250-1256.
5. Mercer BM.— Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol*, 2003, **101**, 178-193.
6. Lee T, Carpenter MW, Heber WW, et al.— Preterm premature rupture of membranes : risks of recurrent complications in the next pregnancy among a population based sample of gravid women. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, **188**, 209-213.

7. Hampson V, Liu D, Billett E, et al.— Amniotic membrane collagen content and type distribution in women with preterm premature rupture of membrane in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997, **104**, 1087-1091.
8. Tejero E, Perichart O, Pfeffler F, et al.— Collagen synthesis during pregnancy, vitamin C availability and risk of premature rupture of fetal membranes. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003, **8**, 29-34.
9. Parry S, Strauss JF.— Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med*, 1998, **338**, 663-670.
10. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al.— Ehlers-Danlos syndromes : revised nosology, Villefranche 1997. *Am J Human Genet*, 1998, **77**, 31-37.
11. Hermanns-Lê, Piérard GE.— The Ehlers-Danlos syndrome: a revisited centenarian. *Skin*, 2000, **3**, 138-141.
12. Barabas AM.— Ehlers-Danlos syndrome associated with premature and premature rupture of fetal membranes; possible increase in incidence. *Br Med J*, 1966, **5515**, 682-684.
13. Ainsworth SR, Aulicino PL.— A survey of patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Orthop*, 1993, **286**, 250-256.
14. Lind J, Wallenburg HC.— Pregnancy and the Ehlers-Danlos syndrome: a retrospective study in a Dutch population. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002, **81**, 293-300.
15. Hermanns-Lê T, Piérard GE, Quatresooz P.— Ehlers-Danlos-like dermal abnormalities in women with recurrent preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Dermatopathol*, 2005, **27**, 407-410.
16. Hermanns-Lê T, Piérard GE.— Collagen fibril arabesques in connective tissue disorders. *Am J Clin Dermatol*, 2006, **7**, 323-326.
17. Ramos-E-Silva M, Libia Cardozo-Pereira A, Bastos Oliveira G, Coelho da Silva Corneiro S.— Connective tissue disease : pseudoxanthoma elasticum, anetoderma, and Ehlers-Danlos syndrome in pregnancy. *Clin Dermatol*, 2006, **24**, 91-96.
18. Volkov N, Nisenblat V, Ohel G, Gonen R.— Ehlers-Danlos syndrome : insights on obstetric aspects. *Obstet Gynecol Surv*, 2007, **62**, 51-57.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be.